

TERAPÉUTICA

NOTA CLINICA SOBRE UNA NUEVA PROTAMINA INSULINA

Dra. PRISCILLA WHITE

Boston, Mass

LA insulina NPH-50 contiene protamina modificada por la cristalización. Las tres iniciales indican su reacción neutra, la combinación con protamina y su preparación por HAGEDORN, personalidad bien conocida en el campo de los estudios sobre la diabetes. La cifra final recuerda el contenido de 50 mg. de protamina cristalizada por cada 100 unidades de insulina.

A pesar de las sobresalientes propiedades terapéuticas de la insulina, ya desde la fórmula original, las formas farmacéuticas de que actualmente disponemos presentan tres defectos probados: la administración parenteral; el tiempo de acción demasiado breve, demasiado largo o demasiado lento, y el efecto hipoglucemiante que puede ser excesivamente intenso en algunos casos. La insulina ideal ha sido descrita por BEST y HAGEDORN con los caracteres siguientes: posible depósito en los tejidos y liberación de la hormona bajo el estímulo de la hiperglucemia; en esta forma se corregiría la perturbación básica de la diabetes sin peligro de reacciones de hipoglucemia. No contamos con esta insulina, bien definida por los fisiólogos y pedida por los clínicos, quienes la necesitan con efecto inmediato y acción duradera, hasta de 24 horas si fuera posible. La protamina insulina modificada presenta algunas de las propiedades clínicas como las mejores.

La acción hipoglucemiante se inicia con relativa rapidez, puesto que empieza a las dos horas de la administración. Recuérdese que la insulina cristalina corriente manifiesta su acción promedia una hora después de la inyección; la globina insulina, de una a dos horas después, y la protamina cinc insulina, de 6 a 8 horas. El punto mínimo de la curva descendente obtenida con NPH-50 ocurre de 10 a 20 horas después de la administración; la acción farmacológica persiste durante 28 a 30 horas, en comparación con las 6 a 8 horas de duración del efecto de la insulina cristalina; 15 horas de la globina insulina y 72 horas de la protamina cinc insulina.

Entre 1948 y 1949, han sido tratados, con esta preparación, 336 enfermos de la Clínica Joslin de Boston. En su mayoría eran graves y de difícil tratamiento, 260 de los cuales contaban menos de 20 años. El primer grupo, sin selección, se formó con enfermos que acudieron sucesivamente a la clínica; los adultos se escogieron según dos categorías: 21 mujeres embarazadas y 55 pacientes con extremada sensibilidad a la acción de la insulina. Como complemento a este estudio, el r. ALEXANDER MARBLE trató con el nuevo preparado un grupo de enfermos con diabetes leve, hospitalizados a causa de complicaciones quirúrgicas de diversos órdenes. Hemos recargado nuestra serie con jóvenes, porque son bien conocidas la gravedad y la labilidad de la diabetes juvenil frente a la insulina, de manera que las reacciones y los resultados registrados en los jóvenes puede considerarse como guía terapéutica segura en el tratamiento de todas las formas clínicas con equilibrio metabólico inestable y difícil. La protamina insulina modificada fué proporcionada por los laboratorios Eli Lilly & Co.

Después de la estabilización de la glucemia, con inyecciones separadas de in-

sulina cristalina y de protamina cinc insulina, se siguió con la administración de una sola inyección cada 24 horas de NPH-50. El estudio de la glucemia de seis a diez veces al día, según los casos, así como de las actividades de los niños en un campo de verano especial para diabéticos, demostró que con una sola inyección de la nueva protamina insulina se domina la diabetes con igual o más eficacia que con inyecciones separadas de insulina cristalizada, tratamiento de elección hasta ahora y de protamina cinc.

Los adultos con formas leves y complicaciones quirúrgicas, fueron transferidos rápidamente al tratamiento con NPH-50. Los resultados fueron satisfactorios, pero les atribuimos escaso significado, ya que se trata de un grupo de dirección terapéutica fácil con cualquier tipo de insulina. Los enfermos del grupo grave y sensible a la insulina, fueron tratados con relativa facilidad y sin reacciones hipoglucémicas, siempre causa de alarma en estos casos.

Los resultados obtenidos en la serie obstétrica son interesantes. La diabética embarazada tiene la característica del dintel renal bajo para la glucosa, lo que conduce fácilmente a la hipoglucemia y a la cetosis. Por esto el esquema terapéutico corriente ordena inyecciones separadas de insulina cristalina y de protamina sin insulina antes del desayuno, con adición de insulina cristalizada antes de la comida y cena, y, en los casos graves, al acostarse. En el 60 % de estas enfermas, una sola inyección de protamina insulina modificada llenó todas las necesidades.

Aun cuando la apreciación precisa de las propiedades de una nueva forma de insulina deba llevarse a cabo en los enfermos hospitalizados o muy estrechamente vigilados, con posibilidad de repetidos análisis de glucemia durante el día, hemos intentado en algunos casos el empleo del NPH-50 en los enfermos ambulatorios bien instruidos. Se consideró en este estudio complementario, el grado de corrección en la química de la enfermedad, las reacciones hipoglucémicas, la aparición de acidosis y el sostenimiento de un buen nivel de nutrición y de desarrollo normal. La amenaza de coma y de reacciones hipoglucémicas fueron muy raras; sólo en el 3 % de los casos fué necesaria la hospitalización. Entre 638 análisis de glucemia practicados a horas diferentes, en los enfermos de este grupo, el 40 % presentaron cifras inferiores a los 200 mg. por 100 c.c., por lo tanto, los resultados son, en general, muy apreciables, pero la protamina insulina modificada no es una panacea que suprima la necesidad de ajuste al régimen o de continuación del tratamiento insulínico.

La adaptación de las dosis, en la transición del tratamiento con insulina cristalizada y protamina cinc insulina al tratamiento con NPH-50, es simple. Administramos inicialmente la suma en unidades dadas previamente de ambos tipos de insulina; pronto aprendimos, sin embargo, que la mayoría de los enfermos necesitan un pequeño exceso en unidades, al utilizar la nueva preparación, para mantener la orina sin azúcar y con niveles normales de glucemia.

La prueba clínica más importante para la regulación de la protamina insulina modificada es la prueba del ayuno, que debe ser totalmente aglicosúrica. La presencia de hiperglucemia o de glucosuria después de las comidas o al acostarse, indican la necesidad de un nuevo ajuste de las dosis o la reducción de los hidratos de carbono en la comida anterior, pasándolos a otra hora del día más conveniente al estado metabólico del enfermo. Con un buen estudio clínico y químico de cada caso, en muy pocos casos se exigió la administración de insulina cristalizada de acción rápida.

El régimen de los enfermos se ajustó a la prescripción generalmente establecida en nuestra clínica: 30 calorías por Kg. de peso ideal en los adultos. Para las embarazadas, la misma pauta, más 30 calorías por Kg. ganado a consecuencia de la gestación. En los niños, 1.000 calorías por día como base, más 100 calorías por años de edad. El contenido de hidratos de carbono osciló entre 150

y 250 al día, con $1/5$ de la cifra total en el desayuno. de $1/5$ a $2/5$ al mediodía, y de $2/5$ a $3/5$ por la noche.

En conjunto, la impresión respecto a las posibilidades terapéuticas de la nueva insulina es muy favorable. Los resultados menos satisfactorios se obtienen en los enfermos con necesidad relativamente elevada de insulina de acción rápida.

EMPLEO DEL BAL (BRITISH ANTI-LEWISITE) EN EL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN MERCURIAL, ARSENICAL Y DE OTROS TÓXICOS

Dres. WARFIELD T. LONGCOPE y JOHN A. LUETSCHER

De la Clínica Médica de Johns Hopkins University and Hospital

EL BAL (British anti-lewisite), ó 2,3 dimercapto propanol, es un compuesto químico descubierto después de los brillantes estudios de varios investigadores, en especial los del profesor PETERS y sus colaboradores. STOCKEN y THOMPSON revelaron su acción como antídoto de la lewisita.

Es sabido que la acción tóxica del arsénico se debe a su unión con los grupos sulfidrilo de las proteínas celulares, con lo que se impiden las funciones de ciertas enzimas, ligadas a dichos grupos para su función. Las primeras tentativas para combatir la intoxicación arsenical con la cisteína y el glutatión, los cuales contienen el grupo sulfidrilo, no resultaron definitivas; el BAL, en cambio, por ser un dithiol, forma con el arsénico un compuesto atóxico, mucho más estable que los obtenidos con los monothioles.

Estos experimentos tienen relaciones más estrechas con la química enzimática, pero no carecen de importancia en terapéutica, aspecto considerado en estas líneas.

Durante la guerra, estudiamos y tratamos las lesiones por contacto de gases venenosos en el Arsenal de Edgewood. Sabíamos que PETERS había empleado el BAL para evitar la formación de ampollas provocadas por la Lewisita, con resultado si se aplicaba de 15 a 30 minutos después del contacto. EAGLE, halló experimentalmente que, además de los animales de laboratorio, los tripanosomas inmovilizados por los arsenicales podían revivir con el BAL.

Como consecuencia, lo empleamos en pomada del 5 al 10 % en los casos de dermatitis por contacto con la adamsita o clorarsen difenilamina, con resultados tan satisfactorios, que decidimos su ensayo en las dermatitis arsenicales medicamentosas.

EAGLE obtuvo un preparado intramuscular en forma de cápsulas con el 5 al 10 % de BAL con el 20 % de benzoato de benzilo en aceite de cacahuete, empleada desde entonces en vez de la pomada. La inyección intramuscular de 3 mg. por kg. de la solución al 10 % casi nunca motiva molestias a los individuos normales. Como el BAL se elimina con rapidez, la dosis puede repetirse sin peligro cada 4 horas.

Al aumentar la dosis a 5 mg. por kg. aparecen síntomas de intoxicación in-